

LIVER TRANSPLANTATION FOR NEUROENDOCRINE METASTASES – CONCEPTS AND CHALLENGES

A REVIEW OF THE LITERATURE



AV: Stud.med Thale Stang Rugsveen, h06
VEILEDER: Trond Buanes, prof. dr med

August 2011
Det medisinske fakultet, UiO

Innholdsfortegnelse

1. ABSTRACT.....	3
2. INTRODUKSJON.....	3
2.1 Nevroendokrine celler.....	3
2.2 Nevroendokrine neoplasier.....	3
2.3 Behandling.....	4
2.4 Levertransplantasjon ved metastaser.....	5
2.5 Mål med oppgaven.....	6
3. MATERIAL OG METODE.....	6
3.1 Datainnsamling.....	6
4. RESULTATER	7
4.1 Oppsummering av resultater.....	7
5. DISKUSJON.....	9
5.1 Klassifisering.....	9
5.2 Pasientseleksjon og prognostiske faktorer.....	10
5.2.1 Primærtumors lokalisasjon.....	10
5.2.2 Totrinns behandlingsregime.....	10
5.2.3 Milanokriteriene.....	11
5.2.4 Tumorhistologi.....	12
5.2.5 Nye seleksjonskriterier.....	13
5.2.6 Le Treuts poengsystem.....	13
5.3 Hvilken rolle spiller kirurgisk metode?.....	14
5.4 Bruk av ”Upper abdominal exenteration”.....	15
5.4.1 Adominalpakketransplantasjon.....	15
5.5 Residiv.....	16
5.6 Livskvalitet.....	16
5.6.1 Hva er livskvalitet?.....	17
5.6.2 Livskvalitet og kliniske studier.....	18
5.6.3 Livskvalitet hos levertransplanterte.....	18
6. KONKLUSJON.....	19
LITTERATURLISTE.....	20

1. ABSTRACT

Objective: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease has a low incidence of 5 pr 100 000 and represents many clinical challenges due to little increase in survival the last 30 years. The main goal of this paper is to summarize and discuss opinions and results in selected parts of the material dealing with orthotopic liver transplantation (OLT) for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease. OLT has been suggested in carefully selected patients with long expected survival. The main topics in this paper are patient selection, resection technique, recurrence and quality of life.

Methods: Analysis of parts of the material on this subject based on systematic and non-systematic literature search in Pubmed/Medline.

Results/conclusion: The analysis shows agreement on some criteria: well differentiated tumor, 6 month interval between primary tumor resection and OLT, absence of any extrahepatic disease are good prognostic factors. Negative prognostic factors are hepatomegaly and numerous hepatic lesions. Resection of primary tumor should be performed with a less extensive operation procedure. More research has to be performed to identify factors for prevention of recurrence. Quality of life measures deserves more standardized and systematic use in clinical trials to provide a more comprehensive knowledge on patient outcome and hence improved clinical decision making. Better tumor classification, identification of tumor markers of different stages of neuroendocrine tumorigenesis for earlier diagnosis together with evidence based selection criteria for OLT and increased attention on quality of life outcomes may increase long term survival in patients with metastatic neuroendocrine tumor disease.

2. INTRODUKSJON

2.1. Nevroendokrine celler

Endokrine celler i gastrointestinaltraktus (GI-tractus) er en høyspesialisert subpopulasjon av mucosa- og submucosaceller (1) og er den største gruppen hormonproduserende celler i kroppen (2). Så langt har man funnet fjorten ulike typer celler som produserer og utskiller bioaktive aminer og peptider. Cellene ligger spredt i tarmmucosa eller i øyer, som Langerhansøyene i pancreas.

Cellene har fått navnet nevroendokrine celler siden de deler spesifikke overflateproteiner med nerveceller. Disse proteinene, sammen med proteiner som finnes i sekretoriske vesikler, kan brukes til å identifisere neoplasier, siden markørene regnes som spesifikke for de ulike cellenes hormonproduksjon (3).

2.2 Nevroendokrine neoplasier

Begrepet carcinoid har blitt brukt som en alternativ betegnelse på noen undergrupper av de nevroendokrine neoplasierne (3). På grunn av mye uenighet mellom klinikere og patologer om hva begrepet carcinoid egentlig innebærer, har man sett nytten av et nytt begrep og en ny klassifisering. I 2000 kom den nye WHO-klassifiseringen, som går ut på å skille mellom:

1a: veldifferensierte nevroendokrine tumores (viser benignt eller usikkert malignt potensial)

1b: veldifferensierte nevroendokrine carcinomer (lavgradig malignitet)

2: lite differensierte nevroendokrine carcinomer.

De sistnevnte er vanligvis småcellede og høygradig maligne. Videre klassifisering går på lokalisasjon og biologi, for bedre prognostisk relevant klassifisering (3).

Nevroendokrine tumores er sjeldnere enn adenocarcinomene, med en insidens på ca 5 pr 100 000, ca likt fordelt mellom kvinner og menn (2). Aldersjustert insidens har økt med opp til 720 % over 30 år, sannsynligvis på grunn av bedre diagnostikk. Likevel har 5 års overlevelsen på 60 % ikke økt siste 30 år, som er skuffende (2). Grunnen til dette kan være svulstene ofte er klinisk stille. Når tumor er symptomatisk grunnet utskillelse av bioaktive peptider og aminer, kan den likevel mime andre tilstander (gastroenteritt, inflammatoriske tarmsykdommer, anafylaxi, astma, lungeødem, alkoholmisbruk, medikamenter, matvarer og andre cancertyper) (4). Ukarakteristiske symptomer gir ofte forsinket diagnose, med gjennomsnittlig tid fra symptomdebut til diagnose på ni år (4). En tysk studie fra 2004 viste stor variasjon i symptomer hos 254 pasienter som var henvist grunnet mistanke om nevroendokrin tumor (5). Vanligste symptom var magesmerter, men kunne variere til alt fra feber til ikterus og gastrointestinale blødninger (5).

Klassisk carcinoidsyndrom, et syndrom som oppstår ved hypersekresjon av bioaktive aminer og peptider fra tumor, særlig serotonin og bradykinin, oppstår hos 5 % av dem med primærtumor og 60% hos dem med levermetastaser (4; 6). Prosentandelen øker ved levermetastaser fordi en frisk lever vil inaktivere tumors sekretoriske produkter (6). Kjennetegn på carcinoidsyndrom er flushing som oppstår i ansikt, hals og øvre del av torso og varer fra 30 sek til 30 min. Syndromet er ofte provosert av matvarer, emosjonelle stimuli, aktivitet, alkohol eller anestesi. Andre symptomer ved carcinoidsyndrom er bronkospasme, sekretorisk diaré og venøse teleangiektasier (4). Andre hypersekresjonsinduserte syndromer kan blant annet være Zollinger-Ellisons syndrom (3).

Av grunner man ikke kjenner, er kun halvparten av hormonene som produseres i normale nevroendokrine celler uttrykt i nevroendokrine neoplasier (3). I tillegg kan man se at ulike deler av GI-tractus har ulikt malignt potensial (eks gastrinomer i duodenum og pancreas) (3). Overlevelse var ikke vist å være forskjellig mellom pasienter med hormonelt aktiv eller inaktiv tumor (5), men man har sett forskjell i overlevelse mellom tumores fra ulike lokalisasjoner. Eksempelvis har pasienter med tumoropprinnelse i appendix høyere overlevelse enn pancreas. (5).

Radiomerkede syntetiske somatostatinanaloger har blitt brukt med suksess i molekylære rutineframstillinger av primære gastroenteropancreas nevroendokrine tumores og deres metastaser i mer enn 15 år (7). OctreoScan var det første radiopeptidet som ble brukt klinisk. Somatostatinreseptorscintigrafi, og nå i det senere PET eller DOTATOC PET, har vist seg effektivt i diagnostisering av en rekke tumores, blant annet de nevroendokrine (7).

2.3 Behandling

Kirurgi er hjørnesteinen i behandlingen (4). Ved begrenset sykdom er kirurgisk behandling nok, mens pasienter med mer omfattende sykdom kan få nytte av kjemoterapi og

medikamentell behandling i tillegg. Her gir man somatostatinanaloger kombinert med interferon alfa, som gir god symptomkontroll, stabiliserer tumorvekst til en viss grad og kan gi bedre livskvalitet (4). Til tross for dårlig effekt på antiproliferasjon, er kontroll av symptomer og effekt på livskvalitet såpass bra at man anbefaler bruk av dette (5). I en tysk randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie fra 2009 med nydiagnostiserte pasienter med metastaserende nevroendokrin tumor med midttarmopprinnelse, vises redusert tumorvekst og forlenget tidsintervall til tumorprogresjon ved bruk av somatostatinanalogen octreotid LAR (8). Nye studier viser også effekt av bevacizumab og everolimus (9)

Tilstedeværelse av levermetastaser er en svært viktig prognostisk faktor for redusert overlevelse (6). 80% av pasientene presenterer med regional glandelmetastase eller levermetastase, og er dermed ikke lenger kandidater for kurativ kirurgi, siden studier har vist at under 15% kureres (2). Når metastasene ofte er diffuse og multifokale, er det ikke hensiktsmessig med partiell hepatectomi (10). Kirurgi kan også brukes palliativt ved irresektabel metastaserende sykdom, for eksempel hos pasienter med mesenterial fibrose eller carcinoid klaffesykdom (2) eller for å redusere tumormasse hos pasienter med alvorlige symptomer (11). Annen støttebehandling kan være arteria hepaticaembolisering, TACE (transarteriell kjemoembolisering) eller radiofrekvent varmeablasjon (11). Man har siden 80-tallet forsøkt orthotopisk levertransplantasjon (det vil si levererstatning, man erstatter gammel lever med ny) hos en del pasienter med irresektable metastaser, siden metastasene ofte begrenser seg til lever for lange perioder (10;12).

2.4 Levertransplantasjon ved metastaser

Levertransplantasjon ved nevroendokrine metastaser er fortsatt kontroversielt (12). Av dem som levertransplanteres i Europa, er kun 0,4% grunnet nevroendokrine metastaser (10). Levertransplantasjon grunnet metastaser har så langt kun blitt gjort på to indikasjoner, nemlig metastaser fra nevroendokrine og colorectale neoplasier, og utgjør kun 7% av alle som levertransplanteres grunnet malignitet i Europa (13). I Norge pågår det nå en studie på Rikshospitalet som tar for seg levertransplantasjon ved kolorektale metastaser; SECA-studien (14). Ennå gjøres det ingen studier om nevroendokrine metastaser og levertransplantasjon her til lands, i motsetning til flere svenske studier (15;16).

Tidligere var orthotopisk levertransplantasjon (OLT) kun begrenset til pasienter med aggressiv sykdom som ikke responderte på palliativ behandling og hadde invalidiserende symptomer (12). Fra slutten av 1980-tallet fram til 2002 bedret 5 årsoverlevelsen seg betraktelig (12). I Europa og USA går diskusjonene ofte på motsetninger mellom stadig flere indikasjoner for levertransplantasjon og et glissent donormarked, der bruk av graft kun kan forsvares hvis 5 års overlevelsen overstiger 50% (10) eller ligger på nivå med levertransplantasjon for ikke-maligne lidelser (14). Dette står i stor kontrast til situasjonen i Norge, der gjennomsnittlig ventetid er ca 22 dager (17). 30-40% av tilgjengelige donorlever eksporteres til utlandet (14). Dette store ”overskuddet” gir en svært god mulighet til å undersøke om levertransplantasjon kan være en behandlingsmulighet ved enda flere maligne lidelser (14).

En svensk studie fra 2002 med 19 pasienter med nevroendokrine metastaser viser en 5 årsoverlevelse på 80% , som kan sammenliknes med den for transplanterte grunnet cirrhose (18). Disse dataene tyder på at transplantasjon kan være en god behandlingsmetode for et begrenset antall nøye selekterte pasienter. Inklusjonskriterier er irresektable levermetastaser av begrenset størrelse og med lang forventet levetid. Slik kan man muligvis forebygge den viktigste dødsårsaken hos disse pasientene; residiv (11;12). OLT med innovativ tilnærming bør bli gitt til utvalgte individer med senere fokus på større pasientpopulasjoner, heller enn som redningsbehandling til pasienter uten andre alternativer, er standpunktet i denne studien (11).

Ennå finnes det imidlertid ikke gode seleksjonskriterier eller konsensus når det gjelder indikasjoner for transplantasjon ved nevroendokrine metastaser, dermed blir uforutsigbarheten større for både pasient og behandler (10-12;19). Uenighet rundt seleksjonskriterier og konsensus kan skyldes mange faktorer, men særlig pekes det på små pasientpopulasjoner, for kort oppfølgingstid og uenighet rundt patologisk tumorklassifisering (12). Dette er et typisk eksempel på at kunnskapsmangel skaper klinisk usikkerhet.

2.5 Mål med oppgaven

Hovedmålet med denne oppgaven vil være å gjennomgå og oppsummere noe av materialet som omhandler levertransplantasjon ved nevroendokrine metastaser. Temaer jeg vil legge vekt på er pasientseleksjon, kirurgisk metode, residivproblematikk og livskvalitet. Til slutt vil jeg oppsummere hva som mangler av kunnskap og hva jeg mener er viktig å fokusere på ved forskning i framtiden.

3. MATERIAL OG METODE

3.1 Datainnsamling

Oppgaven baserer seg på artikler fra Pubmed og Medline, utvalgte lærebøker og samtaler med veileder. Artikkene (9), (10), (11), (12) og (20) ble gitt meg av veileder, og videre søk baserte seg på både systematiske og usystematiske søk i Medline, bruk av referanseartikler og manuelt søk i Tidsskrift for Norske Legeforening. Jeg brukte søkeord som ”liver transplantation AND neuroendocrine metastases” og brukte mitt beste skjønn for å velge ut passende artikler. Siden dette er en studentoppgave, måtte jeg også begrense antallet artikler noe. Andre søkeord var ”gastrointestinal neuroendocrine tumors AND pathophysiology” og ”liver transplantation AND quality of life”, der jeg særlig la vekt på systematiske oversikter. Informasjon om SF36 fant jeg på SF36.org og systematisk søk på Medline vha søkeord ”SF36 AND evaluation”. Informasjon om andre, spesifikke livskvalitetsverktøy fikk jeg av veileder og ved å søke på EORTC-Q30 i Medline og ”quality of life assessment AND surgical oncology”. Jeg fikk hjelp på Bibliotek for Medisin og Helsefag på Rikshospitalet til å søke opp lærebøker i gastrointestinal onkologi, gastroenteropancreatisk nevroendokrin tumorbiologi og levertransplantasjon, der verk fra etter 2003 ble prioritert.

4. RESULTATER

Jeg har inkludert både primærstudier og systematiske oversikter og litteraturstudier, der flere er kombinasjoner av single-center studier og litteraturoversikter. Jeg har også gått igjennom to multisenterrapporter. Små pasientpopulasjoner og få store undersøkelser gjør at artikkelforfatterne stort sett siterer hverandre og tilfører lite ny kunnskap. Nesten utelukkende bruk av referanseartikler har dermed vært vanskelig å unngå, selv om dette kan gi skjevheter. For å begrense mulighetene for skjevheter i tolkningen av resultatene, har jeg forsøkt å begrense søket etter artikler til systematiske oversikter og litteraturgjennomganger. Det er likevel på noen områder, som livskvalitet, gjort så få undersøkelser at subjektiv vurdering av passende artikler har vært nødvendig. Det viktigste endepunktet har vært å se på total overlevelse og residivfri overlevelse. Hovedfokus i oppgaven vil være på seleksjonskriterier, kirurgisk metode, residiv og livskvalitet.

Forskning på gastroenteropancreatiske nevroendokrine tumores og behandling av deres metastaser har gjennomgående tre hovedproblemer:

- 1) Små pasientpopulasjoner
- 2) Manglende enighet rundt klassifisering
- 3) Lite kunnskap om tumorbiologi og dermed færre muligheter til diagnostikk ved hjelp av tumorspesifikke markører

4.1. Oppsummering av resultater

Seleksjonskriterier:

- Veldifferensiert tumor skal inkluderes, med eller uten symptomer
- Pasientene må være uten ekstrahepatisk sykdom ved transplantasjonstidspunkt
- Primærlokalisasjon i pancreas har dårligere prognose
- Hepatomegali og stor grad av metastatisk diffusjon i leverparenkym virker negativt prognostisk
- Det er motstridende resultater rundt hormonelle symptomer, tumorhistologi og alder ved OLT som seleksjonskriterier

Kirurgisk metode:

- Reseksjon av primærtumor skal foregå med en teknikk som bevarer deler av ventrikkelen eller pancreas
- Ekstensive prosedyrer bør unngås
- Totrinns behandlingsløp med ca 6 måneder mellom primærtumorseksjon og OLT gir bedre prognose

Residiv:

- Viktigste årsak til mortalitet
- Kort residivfri overlevelse
- Immunsuppresjons påvirkning på residivfrekvensen er ikke godt nok undersøkt
- Det er omdiskutert hvor lang oppfølgingstiden skal være

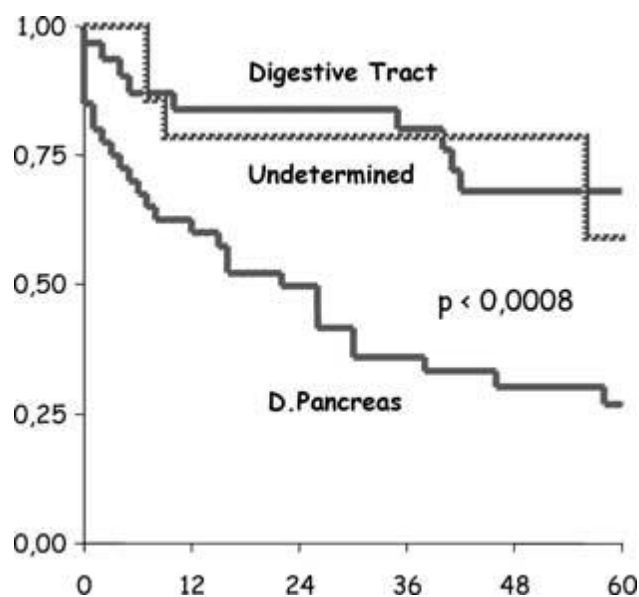
Livskvalitet:

- Livskvalitet er lite undersøkt
- Det bør benyttes både generiske og sykdomsspesifikke verktøy
- Livskvalitetsmål bør påvirke kliniske behandlingsvalg, også for å sikre et fullstendig informert samtykke fra pasienten

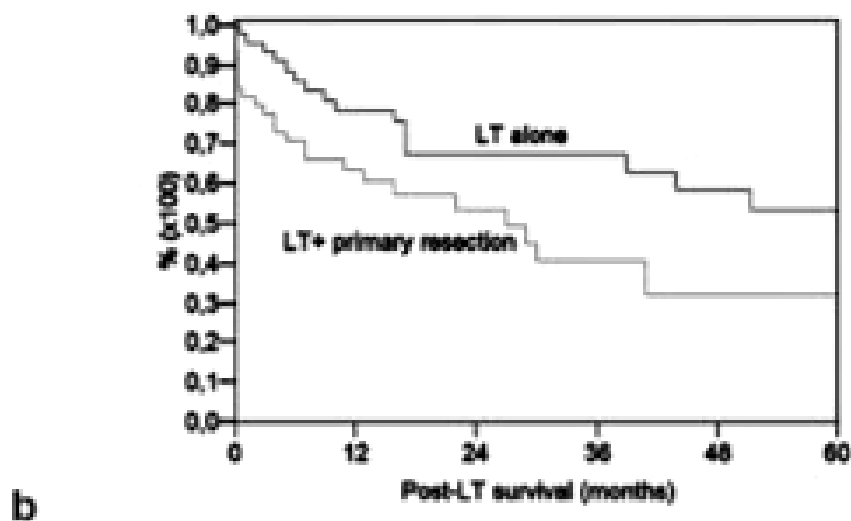
Tabell 1: Variabler vektlagt i majoriteten av studiene (oppsett lånt av Le Treut et al)

Forfatter	Studie- periode	N =	Primærtumor			% lever- involvering	N=symp- tomer	Operativ mortalitet/	Over- levelse	Residivfri overlevelse
			DP	DT	UD					
Bechstein (21)	1988-1993	30	16	10	1	NR	NR	46%	52 % 1 år	70% 1 år
			1 bronkialtre							
Le Treut (22)	1989-1994	31	16	11	1	NR	55%	19%	36% 5 år	17% 5 år
			1 bronkialtre							
Rosenau (25)	1982-1997	19	10	8	1	NR	90%	5%	80% 5 år	21 % 5 år
Lehnert (23)	1997	10 3	48	21	5	NR	42%	14%	47% 5 år	24% 5 år
Coppa (24)	1987-1999	9	Pancr. – ileum 9			<50% 78% >50% 22%	NR	0%	67% 5 år	29% 5 år
V.Vilsteren (12)	1992-2002	19	11	7	1	NR	NR	5%	77% 1 år	77% 1 år
Olausson (15)	1997-2005	15	10	4	1	>50% i 12 casus	60%	13%	71% 5 år	NR
Le Treut (10)	1989-2005	85	40	31	14	Median 50%	58%	14%	47% 5 år	20% 5 år
Mazzaferro (11)	1987-2006	24	0	24	0	<50% i alle casus	10%	NR	90% 5 år	77% 5 år
Marin (19)	1996-2006	10	6	2	0	NR	NR	10%	57% 3 år	66% 3 år
			2 bronkialtre							
Mathe (24)	2011	89	89	0	0	NR	NR	NR	44% 5 år	47% 5 år

DP: duodenum/pancreas; DT: digestive tract; UD: undetermined; NR: not recorded



Figur 1: Overlevelse knyttet til tumors primærlokalisasjon (fra Le Treut et al (10))



Figur 2: Overlevelse knyttet til levertransplantasjon gjort etter eller samtidig med primærtumorseksjon (fra Mathe et al (24))

5. DISKUSJON

5.1 KLASSIFISERING

Uenighet rundt tumors patologiske klassifisering skaper manglende evne til reproduserbarhet og sammenlikning av resultater (2). WHO's klassifisering fra 2000 skulle i utgangspunktet rydde opp i klassifiseringsproblemene, men mange studier har i ettertid påpekt svakheter ved det nye systemet (2). Termen carcinoid er ikke lenger adekvat for å dekke det morfologiske og biologiske spekteret av neoplasier i det nevroendokrine systemet, i følge WHO (3). Kritikken mot den nye WHO-klassifiseringen går i stor grad ut på at tumores med opprinnelsessted i colon, ileum eller med uoppdaget opprinnelsessted er for dårlig definert (3).

Et fellestrekk ved studiene jeg har gjennomgått, er en manglende helhetlig definisjon av nevroendokrine tumores og hva som er likhetene og eventuelt forskjellene mellom en nevroendokrin tumor og carcinoid tumor. Begreper som carcinoid, nevroendokrin og apudom brukes om hverandre og gjør det klart vanskeligere å sammenlikne de ulike studiene.

5.2 PASIENTSELEKSJON OG PROGNOTISKE FAKTORER

5.2.1 Primærtumors lokalisasjon

Bechstein et al (21) utførte orthotopisk levertransplantasjon (OLT) på 30 pasienter i perioden 1988 til 1993 for nevroendokrine metastaser. I tillegg inneholder studien en litteraturoversikt. Resultatene var ikke overveldende. 52% ettårsoverlevelse, 17% død grunnet tumorresidiv innenfor det første året og 7 døde pasienter grunnet postoperative komplikasjoner, gjorde ikke forfatterne særlig optimistiske. De kommer fram til noen seleksjonskriterier som går ut på at pasienter med alvorlige hormonelle symptomer eller ekstremt stor tumormasse i lever, skal transplanteres for å lette symptomer og bedre livskvalitet (21). I tillegg er det viktig å skille mellom tumors opprinnelsessted i eller utenfor pancreas, i og med at disse to gruppene viser tydelig ulik overlevelse. Pancreastumores kan reseseres samtidig med hepatektomi og OLT, mens ved ekstrapancreatisk opprinnelse kan man med fordel resesere primærtumor først, initiere medisinsk terapi og se an situasjonen for man bestemmer seg for OLT (21). De forslår også ekstensive reseksjonsprosedyrer, som Whipples prosedyre og upper abdominal exenteration (UAE). Kirurgiske prosedyrer og deres innvirkning på prognose skal jeg komme inn på under avsnittet "Kirurgisk metode".

5.2.2 Totrinns behandlingsregime

Den franske gruppen til Le Treut et al (22) støtter noen av Bechsteins seleksjonskriterier. Le Treuts studie er en multisenterrapport med 31 pasienter, som har blitt transplantert i perioden 1989 og 1994 (22). Overlevelsen er 59% etter 1 år, 47% etter 3 år og 36% etter 5 år (22). De ser en tydelig økt dødelighet etter bruk av ekstensive reseksjonsprosedyrer, som virker sterkt negativt inn på tallene for overlevelse, og ved tumores der pancreas er opprinnelsessted (22). Overlevelsen hos dem med primærtumor i pancreas er såpass dårlig at forfatterne går til det skritt å ikke anbefale OLT til disse pasientene (22). De dårlige tallene kan bli påvirket av at pasientene med nevroendokrin tumor i pancreas (pancreas-NET) gjennomgikk ekstensive reseksjonsprosedyrer, som i seg selv kan være en negativ prognostisk faktor. Hovedbudskapet deres er et totrinns behandlingsregime, der man først reseserer primærtumor, legger inn et tidsintervall og så utfører OLT (22). Dette krever en svært grundig vurdering av lesjonene for å utelukke ekstrahepatiske metastaser (22). Fordelen er at det gir nok tid til medisinsk behandling av metastaser og observasjon av hvordan metastasene oppfører seg, og dermed redusert risiko ved selve transplantasjonsprosedyren, særlig hos pasienter med nevroendokrine tumores med opprinnelse i pancreas (22).

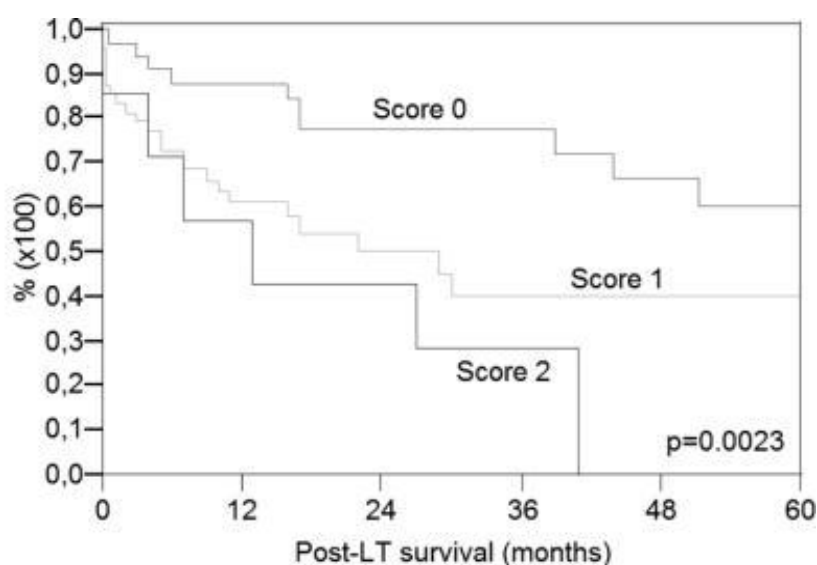
Tidsintervall mellom primærtumorreseksjon og OLT blir støttet av Lehnerts litteraturgjennomgang fra 1998 (23). Studien består av en gjennomgang av et stort materiale med 103 pasienter. Residivfri overlevelse er 24% etter 5 år, mens den totale overlevelsen

ligger på 47%. Forfatteren kommer fram til at alder er en viktig negativ prognostisk faktor og er ikke enig i at pancreas-NET gir dårligere prognose i forhold til tumores med annen opprinnelse (23). Denne studien er blitt mye sitert og mye kritisert i ettertid, både fordi det er en av de største systematiske oversiktene og fordi den har en heterogen oppfølging med mange hull hva gjelder pasientopplysninger. Nok informasjon om ekstrahepatisk sykdom annet enn primærtumores var kun oppgitt hos 42 av 103 pasienter, hos 22 pasienter var det ikke opplyst om hormonelle symptomer, lokalisasjon av primærtumor var ikke oppgitt hos 17 pasienter, og informasjon om kjønn og alder manglet hos 18 pasienter (23).

I Mathe et al (24) analyse fra 2011 gjennomgås 20 studier med til sammen 89 pasienter med levermetastaser fra nevroendokrine pancreastumores. Gode prognostiske faktorer settes opp i et poengsystem.

- Alder over 55 år: 1 poeng
- Alder under 55 år: 0 poeng
- Levertransplantasjon samtidig med primærtumorreseksjon: 1 poeng
- Levertransplantasjon alene: 0 poeng.

Alder over 55 år og intet intervall mellom primærtumorreseksjon og levertransplantasjon viser tydelig dårligere prognose enn yngre alder og tidsintervall mellom prosedyrer (24).



Figur 3: Overlevelse relatert til prognostiske faktorer (Mathe et al (24))

Time after LT (months)						
Survival (%)						
Score 0	100	89	77	77	67	61
Score 1	100	61	50	40	40	40
Score 2	100	57	43	29	0	0
Patients at risk (n)						
Score 0	34	29	20	17	13	11
Score 1	48	24	12	6	6	5
Score 2	7	5	4	2	0	0

5.2.3 Milanokriteriene

Coppa et al (25) introduserer Milanokriteriene, som foreslår at ved nøye seleksjon av pasienter som det er evidens for at har nytte av behandlingen, kan man forslå OLT som kurativ behandling.

Inklusjonskriterier:

- 1) Bekreftet histologi – carcinoid tumor (lavgradige nevroendokrine tumores) – med eller uten symptomer
- 2) Primærtumor skal dreneres av portasystemet (pancreas, duodenum, jejunum, ileum, colon ascendens) – fjernet før levertransplantasjon
- 3) Andel metastaser i leverparenkym under eller lik 50%
- 4) God respons/stabil sykdom i ca 6 mnd
- 5) Alder under eller lik 55 år

Eksklusjonskriterier:

- 1) Småcellet carcinom og høygradige nevroendokrine carcinomer (ikke-carcinoid)
- 2) Andre medisinske/kirurgiske forhold som kontraindiserer operasjonen, eks tidligere tumores
- 3) Ikke GI-carcinoid eller tumores som ikke drenerer via portasystemet (25).

Milanokriteriene inngår i en studie med 29 pasienter der 9 får OLT, mens 20 får leverreseksjon (25). De transplanterte pasientene viser god overlevelse (5 år: 70%), noe forfatterne mener skyldes gode seleksjonskriterier.

5.2.4 Tumorhistologi

Flere studier peker på viktigheten av histologisk klassifisering og nye markører for bedre vurdering av tumors oppførsel og metastaseringspotensiale (11; 12; 26). Studien til Rosenau et al (26) tar for seg Ki67, E-cadherin og p53 som prognostiske faktorer for overlevelse på lang sikt hos 19 pasienter som gjennomgikk OLT mellom 1982 og 1997 i Hannover, Tyskland. Ki67 er et cellekjerneprotein som er involvert i regulering av cellyklus, og grad av uttrykk er sterkt korrelert med celleproliferasjon (26). Tidligere studier har vist at høy Ki67 index er assosiert med dårlig prognose og økt risiko for residiv (11; 26). E-cadherin er et transmembranglycoprotein som er ansvarlig for calciumavhengig celle-til-celleadhesjon, og mangel på E-cadherin er relatert til cellulær dedifferensiering og økt metastaseringspotensiale (26). p53, et tumor suppressorgenprodukt, er et av de best karakteriserte proteiner involvert i carcinogenese (26). p53 regulerer apoptose, og funksjonell inaktivering av genproduktet har blitt beskrevet i de fleste humane neoplasier (26). Resultatet av studien viste at pasienter med høy proliferasjonsindex (Ki67) og redusert ekspresjon av E-cadherin hadde en dårligere prognose etter OLT (26). Forfatterne er likevel forsiktige med å anbefale OLT til pasienter kun basert på immunhistokjemiske markører grunnet lite pasientantall (26). Dette også tas opp av van Vilsteren et al (12), i en studie som også inkluderer 19 pasienter. De mener at deres egne data er for begrensede til at det er mulig å trekke noen slutninger. Deres egne tall for Ki67 virker lavere enn andre studier, men kommer sannsynligvis av et godt utvalg av pasienter med veldifferensiert nevroendokrin tumor, og dermed lav Ki67 (12). van Vilsteren et als konklusjon er at større pasientpopulasjon trengs for å kunne gi en bedre vurdering (12).

5.2.5 Nyere seleksjonskriteier

Le Treut et al (10) tar opp tråden fra sin egen studie fra 1997 og inkluderer 54 nye pasienter. Den 85 pasienter store retrospektive studien er dermed en av de mest omfattende studiene gjort på levertransplantasjon ved nevroendokrine metastaser. Total 5 års overlevelse var 47%, mens residivfri overlevelse lå på 20% etter 5 år. 5 års overlevelse etter levermetastase-diagnose var 69% (10). Analysen av materialet avdekket faktorer for god prognose, som inkluderer OLT i perioden 1995-2005, primærtumor i GI eller usikker, undersøkelse ved bruk av OctreoScan (somatostatinreseptorscintigrafi), reseksjon av primærtumor før OLT og veldifferensiert tumor (10). Indikasjoner på dårlig prognose var primærtumor i pancreas eller duodenum, gastrinsekresjon, hepatomegali og UAE (det vil si ekstensive reseksjons-prosedyrer) (10). UAE ble identifisert som en uavhengig svært dårlig prognostisk faktor, og etter eksklusjon av UAE ble primærtumor i duodenum eller pancreas og hepatomegali (på grunn av økt risiko for skjelettmetastaser) vurdert som de viktigste dårlig prognostiske faktorene og satt inn i en tabell for multivariabel analyse (10).

Prognostisk variabel	Relativ risiko	95% CI	p-verdi
UAE	3.72	1.54-8.95	0.0034
Primærtumor i DP	2.94	1,49-5.79	0.0018
Hepatomegali	2.63	1.20-5.80	0.0157

DP: duodenum/pancreas

Tabell 2: Multivariabel analyse av prognostiske faktorer (Le Treut et al (10))

5.2.6 Le Treuts poengsystem

Primærtumor i fordøyelseskanalen eller usikker opprinnelse: 0 poeng

Ingen hepatomegali: 0 poeng

Primærtumor i duodenum eller pancreas: 1 poeng

Hepatomegali: 1 poeng

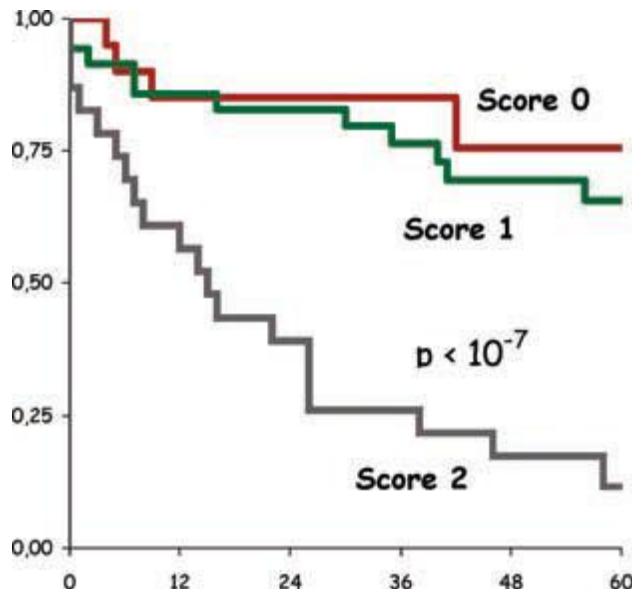
Av dette får man tre grupper, der 5 års overlevelsen kan estimeres:

0 poeng (gruppe 0): 76%

1 poeng (gruppe 1): 66%

2 poeng (gruppe 2): 12%

Le Treut et als analyser viste ingen signifikant forskjell mellom gruppe 0 og 1, ingen signifikant forskjell innad i gruppe 1, men fant signifikant forskjell mellom gruppe 0 og 1 på den ene siden og gruppe 2 på den andre (10).



Figur 4: Faktisk overlevelse ifølge risikomodellscore (Le Treut et al (10))

Denne modellen reiser en rekke spørsmål. Er alle de viktige prognostiske faktorene tatt med? Representerer modellen en forenkling av en sammensatt diagnose med mange uløste gåter? Skal man tilby OLT til pasienter der primærtumors lokalisasjon er ukjent? Hvorfor har man ikke i en så stor studie tatt med tumorbiologiske markører? Er oppfølgingen homogen nok? Til tross for mange løse tråder har Le Treut et al kommet frem til en liste med seleksjonskriterier basert på egne pasienterfaringer og en gjennomgang av litteraturen:

- 1) Operable pasienter, ingen aldersbegrensning
- 2) Pasienter med irresektabel metastaserende nevroendokrin sykdom (MET), som viser symptomer (smerte), hormonrelaterte symptomer eller lavgradige onkologiske symptomer
- 3) Pasienter med veldifferensiert MET med en Ki67 index på <10%
- 4) Pasienter uten ekstrahepatisk sykdom – man skal ikke finne metastaser ved bruk av somatostatinreseptorscintigrafi og eksplorativ laparotomi

Pasienter skal ha fått fjernet primærtumor før OLT, dette gir tid til en liten observasjonsperiode før man bestemmer seg for inngrep (10).

Le Treut et al mener at flere ville hatt nytte av OLT ved egne kriterier sammenliknet med Milanokriteriene, og at disse har ekskludert for mange pasienter (10). De peker også på at pasientene har vært så "friske" før transplantasjon (90% asymptomatiske kasus) at de sannsynligvis ville hatt like god overlevelse uten transplantasjon (10). Le Treut et al kritiserer også studien til van Vilsteren et al fra 2006 (12) for for kort oppfølgingstid (10).

5.3 HVILKEN ROLLE SPILLER KIRURGISK METODE?

Flere studier viser lavere overlevelsestall grunnet postoperative komplikasjoner, se tabell 1. Det er derfor viktig å evaluere kirurgisk metode (6; 10; 12; 22). Ulike komplikasjoner registrert er sepsis, tromboser i kar tilliggende lever, gallelekkasje, tarmperforasjoner, strikturer, divertikulitter, abscesser, blødninger, pancreatitter og ikke minst HVGD (host versus graft disease) (10; 12). Hos Le Treut et al døde 14% grunnet postoperative

komplikasjoner, reoperasjon trengtes hos 35% og retransplantasjon var nødvendig hos 7 pasienter (10).

5.3.1 Bruk av upper abdominal exenteration (UAE)

Flere studier peker på at bruken av ekstensive reseksjonsprosedyrer kan ha en dårlig innvirkning på prognosen (10; 23). Dette trekkes særlig fram av Le Treut et al fra 2008 (10), som gjennom analyser av 85 pasienter som fikk OLT mellom 1989 og 2005 fant ut at bruk av UAE (upper abdominal exenteration) og Whipples prosedyre var en selvstendig negativ prognostisk faktor. Dette vises særlig ved at prognosen var svært mye bedre mellom 1995-2005, da færre pasienter gjennomgikk UAE (10). 7 pasienter fikk behandling med UAE i 1989-90 kort etter at metoden var beskrevet hos Starzl et al (10; 27). Basert på funnene Le Treut et al gjorde både i 1997 og i 2008 virker det hensiktsmessig å fraråde bruk av UAE og i stedet bruke en reseksjonsteknikk som bevarer deler av pancreas og ventrikkel når man fjerner primærtumor (10). Skjevheter her kan imidlertid ha oppstått grunnet bedre evaluering og seleksjon av pasienter før operasjon og mer utstrakt bruk av somatostatinreseptorscintigrafi (OctreoScan) for å utelukke ekstrahepatisk sykdom mellom 1995-2005 i forhold til perioden 1989-1995.

Funnene til Le Treut et al (10) er forenlig med funn gjort av Lehnert (23), som gjelder både Whipples prosedyre og UAE. Denne artikkelen ble imidlertid kritisert av Le Treut et al (10) for skjevheter i studien; nemlig selekterte kasus og for heterogen oppfølging. Le Treut et al (10) står her i fare for å slå beina under sitt eget argument om redusert bruk av UAE og Whipple, som ble støttet av Lehnert (23) for å tilbakevise Lehnerts (23) andre påstand om at alder over 50 år er en dårlig prognostisk faktor.

I artikkelen fra Bechstein et al (21) fremheves derimot UAE og Whipples prosedyre som viktige prosedyrer, sammen med hepatektomi for primærtumores fra pancreas som ikke responderer på medisinsk terapi, men med langsomme vekstkarakteristika. Denne artikkelen er en litteraturstudie, der 30 pasienter fra flere sentra er behandlet for nevroendokrine tumores av ulik type og opprinnelsessted. Hos Bechstein et al (21) ble 10 pasienter operert med UAE, fulgt av levertransplantasjon eller transplantert med APT (abdominalpakkettransplantasjon), lever inkludert pancreas og deler av tynntarm (21). Resten av pasientene gjennomgikk levertransplantasjon kombinert med andre reseksjonsprosedyrer, som distal pancreatectomi (n=5), Whipples prosedyre (n=2) og reseksjon av deler av ileum (n=1) (21). Det er ikke undersøkt hvilke pasienter som har vist best overlevelse av ulike primærtumorlokalisasjoner, så det er ikke mulig å si noe om i hvilken grad bruk av ulike ekstensive reseksjonsprosedyrer har fått følger for overlevelse, eller om bakenforliggende faktorer, som tumorlokalisasjon, kan virke inn på resultatet. Det eneste man kan si, er at overlevelsen etter ett år er på 52 % i denne gruppen (21).

5.3.1.1 Abdominalpakkettransplantasjon

Abdominalpakkettransplantasjon (APT) som behandling av øvre abdominal malignitet står beskrevet i Starzl et al (27), og kalles her ”abdominal organ cluster transplantation”.

Pasientpopulasjonen var på kun 10 pasienter, 6 av disse hadde kolangiocarcinom, to assosiert

med skleroserende cholangitt (27). Ellers var det to pasienter med sarcom i duodenum og to pasienter med carcionoidtumor i henholdsvis duodenum og ventrikkel (27). Flere av pasientene hadde metastaser til ekstrahepatiske lokalisasjoner, som lunge, hjerne og lymfeknuter (27). Metoden består i reseksjon av ventrikkel, lever, pancreas, milt, duodenum, proximale jejunum, terminale ileum, colon ascendens og colon transversum, og er utviklet etter embryologiske slektskapsforhold hos disse organene (27). Når man har fjernet denne organpakken, transplanteres lever, pancreas, duodenum og proximale jejunum fra død donor til mottaker (27).

8 pasienter var i live 9 mnd etter operasjon, og ingen av pasientene viste tumorresidiv i løpet av denne tiden, men i diskusjonskapitlet referer forfatterne til tidligere artikler som har vist problemer med residiv, muligens grunnet immunsuppresjon (27). Forfatterne lar det også stå åpent for videre diskusjon hvilke tumortyper som vil ha nytte av denne behandlingen (27). Som viktig komplikasjon viser de til pancreas; kun levertransplantasjon uten pancreas-transplantasjon etter APT vil lette problemene med pancreastransplantatet, som viser en høy grad av morbiditet. Ulempen er at pasienten utvikler diabetes mellitus, med de komplikasjonene det kan føre til (27). Et av hovedproblemene med denne studien er pasientantallet og varigheten av oppfølging. Det er ikke godt å si om overlevelsen er en tilfeldighet. Grad av tumorresidiv er også vanskelig å bedømme grunnet kort oppfølgingstid, som kun er på 9 mnd. Dr. John S Najarian kommenterer etter fremleggelsen av resultatene fra studien under det årlige møtet i The American Surgical Association, 1989: "I would like to ask Dr Starzl whether looking at this series at 6 and 9 months is like looking at the fellow who has jumped out of the window of a tall building; as he is falling down, somebody asks, "How are things going?" and he replies "Not bad so far"" (27).

Andre studier viser oppfølgingstider på over 5 år – disse har også andre resultater (10). I tillegg er kun to av pasientene transplantert pga carcinoid metastase, disse har også lymfeknutemetastase (27). Sammenlikningsgrunnlaget med andre studier blir dermed tynt, mange av kriteriene som ligger til grunn i andre artikler faller bort i denne studien. Den ene pasienten med carcionoidmetastase døde også 9 dager etter operasjon pga systemisk candida albicans sepsis og graft pancreatitt (27). Man kan altså ikke overføre de positive resultatene fra denne studien og bruke dem som argument til videre bruk av APT/UAE ved nevroendokrine metastaser. Man har også vist i senere studier at UAE er en uavhengig dårlig prognostisk faktor (10;23).

5.5 RESIDIV

Det er sprikende tall mellom 5 års total overlevelse og 5 års sykdomsfri overlevelse. Svært mange av pasientene som blir levertransplantert grunnet nevroendokrine metastaser, får residiv, og dette er den viktigste årsaken til død (13). Langsomme vekstkarakteristika hos nevroendokrine tumores og deres metastaser gjør ofte at pasienter kan leve lenge med residiv (23). I en studie var 5 års residivfrihet 20%, mens total overlevelse etter 5 år var 47% (10). Årsaken til død etter utskrivelse var tumorresidiv hos alle unntatt 5 pasienter, som døde av kirurgiske komplikasjoner uten tegn til residiv (11).

Lite forskning er gjort direkte på residiv og immunsuppresjons rolle. Studier som har undersøkt pasientseleksjon har imidlertid sett på ulike faktorer som kan spille inn (12). Van Vilsteren et al fant at hos 19 pasienter som ble levertransplantert grunnet nevroendokrine metastaser, vistes total overlevelse på 87 % etter 1 år, mens residivfri overlevelse etter 1 år var 77%, dvs residiv hos 23% (12). De fant noe forskjell i residiv ved ulike primærtumoropprinnelse, nemlig lavere residivtall hos dem med primærtumor utenfor pancreas. Dette er også vist i andre studier (22).

Å hindre residiv er en viktig del av årsaken til at man utarbeider strenge seleksjonskriterier. Dette gjelder særlig 6 måneders intervall mellom reseksjon av primærtumor, ingen ekstrahepatisk sykdom skal være tilstede ved tidspunkt for OLT og bruk av OctreoScan, somatostatin-reseptorscintigrafi.

Effekt av immunsuppresjon på progresjon av potensielle mikrometastaser etter transplantasjon er et mulig scenario, men hos Van Vilsteren et al fant man ikke dette (12). Blonski et al kaller det kun spekulasjoner, mens andre studier er sikre i sin sak (19; 10; 23). Stor grad av uenighet krever større pasientpopulasjoner og mer forskning.

5.6 LIVSKVALITET

Overlevelse etter levertransplantasjon har forbedret seg de siste 20 årene, men er likevel et svært omfattende inngrep med perioperativ mortalitetsratio på 8%. Transplantasjonen fører ofte med seg postoperative komplikasjoner som trenger videre hospitalisering (28). Mange pasienter er svært syke før transplantasjon, slik at full bedring etter prosedyren kan ta mange måneder (28).

Siden man nå transplanterer på bredere indikasjon enn man gjorde tidligere, også i palliativt øyemed (28), har det blitt en større forståelse av at fordelene med levertransplantasjon ikke kun begrenser seg til å gjelde morbiditet og mortalitet, men også livskvalitet, kostnader for pasient (særlig i USA, der det kan være vanskelig for pasienten å få helseforsikringer), kostnader for samfunnet, påvirkning sosialt, bedring og rehabilitering på lang sikt, psykologisk tilpasning og sysselsetting etter operasjon (29).

5.6.1 Hva er livskvalitet?

Livskvalitet kan defineres som tilfredsstillende av behov (30). Livskvalitet kan være svært vanskelig å måle, siden begrepet er subjektivt og kulturelle, økonomiske og sosiale faktorer vil spille naturlig inn (31). Resultatene som oppnås kan også være vanskelig å sammenlikne, siden ulike studier bruker ulike metoder for å undersøke livskvalitet.

Jeg har sett på noen studier som har undersøkt livskvalitet hos levertransplanterte for ulike indikasjoner. Det er undersøkt forsvinnende lite om livskvalitet etter levertransplantasjon grunnet malignitet eller metastaser, og primærstudiene og oversiktene som omhandler pasientseleksjon omtaler begrepet svært sjelden. Lite pasientantall og manglende interesse for området kan være noe av forklaringen.

5.6.2 Livskvalitet og kliniske studier

Det finnes mange ulike verktøy for å måle helserelatert livskvalitet (HRQL). Generiske verktøy, som SF36, eller mer spesifikke generiske cancertverktøy (EORTC-QLQ), ser på multiple generelle temaer og sammenlikner pasienter med ulike sykdommer og krefttyper (32). De er ofte lange og kompliserte og lite sensitive overfor symptomer og livskvalitetsaspekter knyttet til en gitt lidelse (32). Derfor anbefales det å kombinere generiske verktøy med diagnosespesifikke verktøy innenfor kirurgisk onkologi (32).

Å måle og evaluere behandling fra pasientens perspektiv er selve kjernen i pasientsentrert medisin og kan påvirke valg av metode (32). Et eksempel er den økende bruken av brystbevarende kirurgi i stedet for radikal mastektomi (32). Det viser seg imidlertid at få kliniske studier implementerer resultatene av livskvalitetsundersøkelsene sine, ofte på grunn av for liten statistisk signifikans (33). En systematisk oversikt over bruk av livskvalitetsmålverktøyet SF36 i randomiserte undersøkelser analyserte om resultater fra livskvalitet- eller helsetilstandsundersøkelser virket inn på tolkningen av primære effektmål (34). SF36 viste seg å være rapportert i mindre enn 5% av studiene (34). Kun få samlet informasjon om livskvalitet, data ble vanligvis kun delvis presentert og livskvalitet påvirket sjelden tolkningen av resultatene fra studien (34). Forfatterne mener at livskvalitetsundersøkelser burde bli brukt oftere og resultatene virke mer inn på tolkningen av selve studien (34). Dette støttes av andre studier (32; 33). Cocks et al (33) mener at klinisk signifikans, og ikke bare statistisk signifikans, bør vurderes. Avery et al (32) er opptatt av god forskning og presentasjon av livskvalitetsmål for å kunne sikre et fullstendig informert samtykke fra pasienten før kirurgi.

5.6.3 Livskvalitet hos levertransplanterte

I alt 44 studier er inkludert i Tome et als systematiske oversikt, der det generiske verktøyet SF36 er brukt (31). Hovedfunnet er at generell livskvalitet bedres dramatisk etter levertransplantasjon (LT), sammenliknet med livskvalitet før LT (31). På den annen side viser det seg at LT-pasientene har dårligere livskvalitet enn normalbefolkningen, særlig på spesifikke områder (31). Forfatterne stiller spørsmålsteget ved den høye livskvaliteten som er blitt rapportert hos levertransplanterte pasienter, og mener denne er overdrevet (31). Kvinner rapporterer dårligere livskvalitet etter LT enn menn (31). Grunner til dette er spekulative, men de fleste studier foreslår en sammenheng mellom psykologiske og sosiale faktorer (31).

En annen livskvalitetsstudie fra 2008 har undersøkt livskvalitet etter levertransplantasjon hos 61 pasienter, fulgt opp inntil 30 år etter transplantasjon (28). Verktøyet her er også SF36. Deres resultater stemmer overens med Tome et al hva gjelder at kvinner har dårligere livskvalitet enn menn (28). I tillegg introduserer forfatterne to negative livskvalitetsfaktorer, nemlig alder over 50 år og residivproblematikk (28). Residiv av primær leversykdom virket negativt inn på livskvalitet – mange av pasientene ble svært bekymret og engstelige ved residiv, som virket inn på livskvalitetsmål (28). Interessant nok virket ikke retransplantasjoner og reoperasjoner inn på livskvalitet, sannsynligvis siden dette består i videreføring av behandling (28). Det negative ved Tome et al og Desai et als analyse er at det ikke er blitt brukt sykdomsspesifikke livskvalitetsverktøy i tillegg til SF36.

Interessant er funnet i Desai et al, hvor man har sett at generell livskvalitet reduseres tydelig ved residiv av sykdommen (31). Et generelt problem ved nevroendokrine tumores er den store residivtendensen etter transplantasjon, sannsynligvis grunnet immunsuppresjon, selv om det er uenighet rundt dette (6; 10; 12). Selv om Desai et al (28) advarer mot å overføre funn fra noen indikasjoner til andre indikasjoner, er det interessant å se om residiv hos levertransplanterte for nevroendokrine metastaser virker signifikant inn på livskvalitet, og dermed kan være et argument mot metoden.

6. KONKLUSJON

Som en siste konklusjon kan man si at mye forskning gjenstår før man kan tilby levertransplantasjon ved nevroendokrine metastaser utenfor kliniske studier. Overlevelse de siste 30 år har ikke økt nevneverdig (2) og gjennomsnittlig tid fra symptomdebut til diagnose er ni år (4). Dette betyr at forskning også bør fokusere på klassifisering, bedre diagnostikk og å redusere residivfrekvensen. En ny konsensusartikkel (9) er ikke like optimistisk på framtidens vegne hva gjelder OLT for nevroendokrine metastaser. På grunn av det begrensede pasientmaterialet og de strenge seleksjonskriteriene er det begrenset hvor gode studier man kan designe. Derfor blir det vanskeligere å trekke konklusjoner fra materialet (9). Forskningen burde også inkludere livskvalitetsmål, både generiske og diagnosespesifikke verktøy. Dette for å kartlegge prosedyrens eksterne validitet.

Litteraturliste

- (1) Rindi G, Leiter AB, Kopin AS, Bordi C, Solcia E. The “normal” endocrine cell of the gut: changing concepts and new evidences. Ann N Y Acad Sci 2004 Apr;1014:1-12**
- (2) Modlin IM, Oberg K, Chung DC, Jensen RT, de Herder WW, Thakker RV, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Lancet Oncol 2008 Jan;9(1):61-72**
- (3) Kloppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: The WHO classification. Ann N Y Acad Sci 2004 Apr;1014:13-27**
- (4) Aggarwal G, Obideen K, Wehbi M. Carcinoid tumors: what should increase our suspicion? Cleve Clin J Med 2008 Dec;75(12):849-55**
- (5) Pape UF, Bohmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plockinger U. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a German referral center. Ann N Y Acad Sci 2004 Apr;1014:222-33**
- (6) Blonski WC, Reddy KR, Shaked A, Siegelman E, Metz DC. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumor: a case report and review of the literature. World J Gastroenterol 2005 Dec 28;11(48):7676-83**
- (7) Grotzinger C, Wiedenmann B. Somatostatin receptor targeting for imaging and therapy. Ann N Y Acad Sci 2004 Apr;1014:258-64**
- (8) Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study Group. J Clin Oncol 2009 Oct 1;27(28):4656-63**
- (9) Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. J Clin Oncol 2011 Mar 1;29(7):934-43**
- 10) Le Treut YP, Gregoire E, Belghiti J, Boillot O, Soubrane O, Manton G, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors: an 85-case French multicentric report. Am J Transplant 2008 Jun ;8(6):1205-13**

- 11) Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? J Hepatol 2007 Oct;47(4):460-6
- 12) Van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, et al. Liver Transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: Defining selection criteria to improve survival. Liver Transpl 2006 Mar;12(3):448-56
- 13) Mülbacher F, Rosenschaub SR. Liver Transplantation for Metastases of the Liver. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. Transplantation of the Liver. Second Edition ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 233-7.
- 14) SECA-protokoll. Rikshospitalet 2010 (cited 2010 Jan 17);Available from: URL: http://rikshospitalet.no/ikbViewer/page/no/pages/hygiene/helsepersonell/helsepersonell/artikkel?p_doc=421627&p_dim_id=45314
- 15) Ahlman H, Friman S, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wangberg B, et al. Liver transplantation for treatment of metastatic neuroendocrine tumors. Ann N Y Acad Sci 2004 Apr;1014:265-9
- 16) Olausson M, Friman S, Herlenius G, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, et al. Orthotopic liver or multivisceral transplantation as treatment of metastatic neuroendocrine tumors. Liver Transp, 2007 Mar;13(3):327-33
- 17) Scholz T, Karlsen T, Sanengen T, Schrumpf E, Foss A. Levertransplantasjon i Norge gjennom 25 år. Tidsskr Nor Laegeforen 2009 Dec 17;124:2587-92
- 18) Olausson M, Friman S, Cahlin C, Nilsson O, Jansson S, Wangberg B, et al. Indications and results of liver transplantation in patients with neuroendocrine tumors. World J Surg 2002 Aug;26(8):998-1004
- 19) Marin C, Robles R, Fernandez JA, Bueno FS, Ramirez P, Miras M, et al. Role of liver transplantation in the management of unresectable neuroendocrine liver metastases. Transplant Proc 2007 Sep;39(7):2302-3
- 20) Consensus conference: Indications for Liver Transplantation, January 19 and 20, 2005, Lyon-Palais De Congres: text of recommendations (long version). Liver Transpl 2006 Jun;12(6):998-1011
- 21) Bechstein WO, Neuhaus P. Liver transplantation for hepatic metastases of neuroendocrine tumors. Ann N Y Acad Sci 1994 Sep 15;773:507-14

- 22) Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997 Apr;225(4):355-64
- 23) Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998 Nov 27;66(10):1307-12
- 24) MATHÈ Z, Tagkalos E, Paul A, Molmenti EP, Kòbori L, Fouzas I, et al. Liver Transplantation of neuroendocrine pancreatic tumors: a survival-based analysis. *Transplantation* 2011 Mar 15;91(5):575-82
- 25) Coppa J, Pulvirenti A, Schiavo M, Romito R, Collini P, Di BM, et al. Resection versus transplantation for liver metastases from neuroendocrine tumors. *Transplant Proc* 2001 Feb;33(1-2):1537-9
- 26) Rosenau J, Bahr MJ, von WR, Mengel M, Schmidt HH, Nashan B, et al. Ki67, E-cadherin, and p53 as prognostic indicators for long-term outcome after liver transplantation for metastatic neuroendocrine tumors. *Transplantation* 2002 Feb 15;73(3):386-94
- 27) Starzl TE, Todo S, Tzakis A, Podesta L, Miele L, Demetris A, et al. Abdominal organ cluster transplantation for the treatment for the treatment of upper abdominal malignancies. *Ann Surg* 1989 Sep;210(3):374-85
- 28) Desai R, Jamieson NV, Gimson AE, Watson CJ, Gibbs P, Bradley JA, et al. Quality of life up to 30 years following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008 Oct;14(10):1473-9
- 29) Charlton M, Menon KVN. Late complications of Liver transplantation and Recurrence of Disease. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver*. Second Edition ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 995-1017
- 30) Levy MF, Cowling T, Klintmalm GK. Long-term functional recovery and quality of life: Childhood, adulthood, employment, pregnancy and family planning. In: Busuttil RW, Klintmalm GK, editors. *Transplantation of the Liver*. Second Edition ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 1323-33
- 31) Tome S, Wells JT, Said A, Lucey MR. Quality of liver transplantation. A systematic review. *J Hepatol* 2008 Apr;48(4):567-77
- 32) Avery K, Blazeby JM. Quality of life assessment in surgical oncology. *World J Surg* 2006 Jul;30(7):1163-72

- 33) Cocks K, King MT, Velikova G, Fayers PM, Brown JM. Quality, interpretation and presentation of European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire core 30 data in randomized controlled trials. Eur J Cancer 2008 Sep;44(13):1793-8**
- 34) Contopoulos-Ioannidis DG, Karvouni A, Kouri I, Ioannidis JP. Reporting and interpretation of SF-36 outcomes in randomized trials: systematic review. BMJ 2009; 338:a3006**

